

生理作用を有するステロイドの研究 (第1報)

A-ホモコレスタノンの合成

平 見 嘉 彦

On the Studies of Steroids with Biological Activity

Part I. The Synthesis of A-Homocholestanone.

Yoshihiko HIRAMI

(昭和36年1月20日受理)

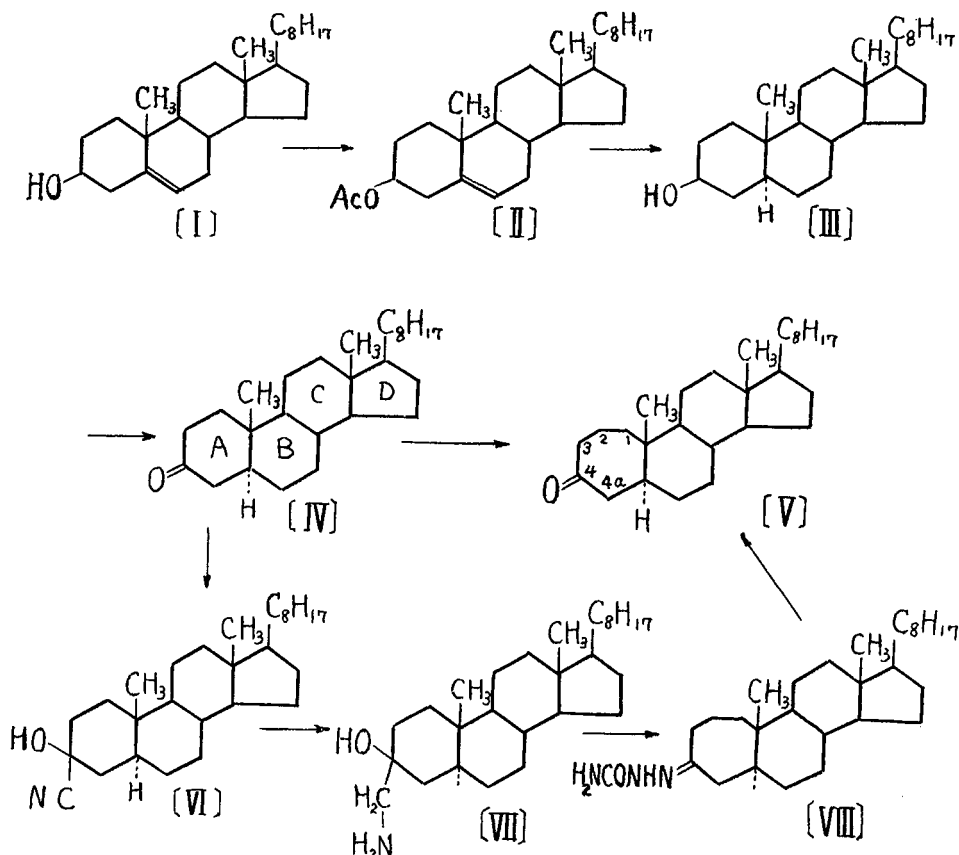
ステロイドのA, B, C, D環のいずれか一つの環中の炭素数1個増加, すなわち環の拡張されたものは, ホモステロイドと呼ばれていて, それらの中には, 特異な生理作用を呈するものもある. 特にD-ホモステロイドはステロイドホルモンに應用されて, 男性ホルモン作用にみるべきものもあるが, A-ホモステロイドにおいては, 一般に顕著な生理効果は望めないようである. 例えば, A-ホモジヒドロテストステロン⁽¹⁾ はD-ホモジヒドロテストステロンに比べて実用的には不活性 (I. U. 500 γ) である. しかし, A-ホモステロイドのA-ホモ環を更に改変発展させた, 例えばトロポロン構造に類似したステロイドにすることによって, 発毛作用のような特異生理作用を期待することが可能ではないだろうか. こういう見地から A-ホモステロイドの合成を企てることも全く意義のないことではない.

ステロイドにおける環拡張の方法は数多くの文献にみられる⁽²⁾ が, 大部分がA環にしるD環にしるいづれもケトステロイドから出発するのが通例である. 最も一般的な方法として Tiffaneau の環拡張反応⁽³⁾ が應用されている. Goldberg, Monnier⁽⁴⁾ はD環の拡張において, A環の拡張で述べる方法で, アンドロステロンより D-ホモアンドロステロン, デヒドロエピアンドロステロンより D-ホモエピアンドロステロンを得た. Ruzicka et al⁽⁵⁾ 等は上記のステロイドの転位物を1-メチルクリセンに導いてD環が六員環であることを証明した. その他, D-ホモテストステロン, D-ホモアンドロスタン-3, 17-ジオンも得られている⁽⁶⁾.

A環の六員環から七員環への拡張について Goldberg, Kirchensteiner⁽⁷⁾ はコレスタノン(VI)よりコレスタノン-ジャンヒドリン(VII)を経てA-ホモコレスタノン(V)を合成したが, その大略は次の通りである. 粗コレスタノン-ジャンヒドリンの氷醋酸溶液を酸化白金を触媒として水素還元し, アルカリ性にして遊離の粗3-ヒドロキシ-3-アミノメチル-コレスタン(VI)とした後, これをエーテル中から塩酸塩としてとり出し, 更にメタノール性苛性カリで処理して純化した3-ヒドロキシ-3-アミノメチル-コレスタン(IV) (m. p. 194~197°C)を得た. 次に0°Cにおいて醋酸と亜硝酸ナトリウムより発生する亜硝酸で酸化して生ずる物質を直ちに醋酸セミカルバジッドで処理して, A-ホモコレスタノンのセミカルバゾン(VIII)を得, これよりA-ホモコレスタノンを再生した.

上記の Goldberg 等の方法は実際には, コレスタノンから出発すると, 目的物を得るまでに4段階を要するに反して, 次のジアゾメタンによる方法は一挙に目的のA-ホモコレスタノンを得るのに甚だ好都合であり, ホモステロイドにおける全く新しい合成法である. 一般にジアゾアルカンにはカルボニル化合物のケントに対して α の位置を攻撃し, 主に炭素数の増加したカルボニル化合物をつくり, それに伴って少量のオキシド環をつくるのが普通である⁽⁷⁾. Gutsche 等⁽⁸⁾ はデカロンの環拡張にジアゾメタンを作用させて七員環を得, 副生物として少量のオキシドを得た. 又 Doering,

Denny 等⁹⁾ はシクロヘキサノンにジアゾメタンを作用させてシクロヘプタノンを得、更にブロムで 2, 4, 7-トリブロモトロポン-1 を、更に還元してトロポロンを得ている。その他、環拡張に関する文献は “Organic Reaction”⁷⁾ に多数記載されているが、ジアゾアルカンを作用させる際に触媒的に反応促進させるものとしてアルコール、アルカリ金属、金属塩化物等を添加することによって望ましい結果を期待できることも述べられている。



著者はコレステロール (I) よりコレスタノール (III) を経てコレスタノン (IV) を得、これにジアゾメタンのエーテル溶液を加えたところ、反応が顕著でないで塩化リチウム及びメタノールを加え常温で作用させて A-ホモコレスタノン (V) (m. p. 84~85.5°C) を得た。この方法は Goldberg¹⁾ の方法のようにセミカルバゾンを経る必要はなく収量も良好であり手数はかゝらない。このものは Goldberg の得たものを合成して混融しても融点の降下を示さず、セミカルバゾン、オキシム等は夫々同一の融点を示すことから A-ホモコレスタノンであることを確認した。

尚 A-ホモコレスタノンの構造について、Goldberg 等は (1) 式を与え、A-B 環結合はトランス型であるとしたが、カルボニル基の位置は A 環の 4 位か 3 位かは現在のところ不明のままである。彼等はジオキシメチレン体を合成し、それを酸化することによって既知のジカルボン酸であるジヒドロオキシ-Diel 酸¹⁰⁾ (m. p. 252°C) 又は Windaus の得たジカルボン酸¹¹⁾ (m. p. 196°C) に導き、カルボニル基の位置を決定せんとしたが、ジオキシメチレン体を得ることには不成功であった。著者は A-ホモコレスタノンのオキシメチレン化の際蟻酸エチルエステルを用いることによって、その条件をいろいろ考慮すればモノ或はジオキシメチレン体を得ることが可能であると考え、現在この合成を試みているが詳細は後報するつもりである。

実験の部

ジアゾメタン

ジアゾメタンは長期の貯蔵に耐えないので、クロル炭酸エチルとメチルアミンより、N-メチルウレタンを合成し、必要に応じて亜硝酸ガスで酸化してニトロソメチルウレタンとなし、メタノール性苛性カリで分解してジアゾメタン-エーテル溶液とした。使用に先立って沃度でその含量を定量して用いた。

コレステロールアセテート (II)

コレステロール 5 g, 無水醋酸 75 cc を 1 時間煮沸し、冷後固化した粗結晶を濾過し、冷メタノールで洗った後、エタノール-メタノール混液から再結晶すると m. p. 114~116°C のもの 5 g を得た。

コレスタノール (III)¹²⁾

アセテート 5 g を 25 cc の無水エーテル及び純氷醋酸 50 cc にとかし、塩化白金酸アンモニウムより得た酸化白金約 80 mg を加えて室温で水素接触還元すると約 15 分~20 分で飽和物の微細結晶が折出してくる。更にふりまぜを続け略計算量の水素吸収後、結晶をエーテルにとかし、触媒を濾別し、減圧で溶媒を去る。残渣を十分水洗後乾燥し、Anderson-Nabenhaur の方法で未反応の不飽和ステロイドを除いた後 5 % アルコール性苛性カリ 20 cc と 3 時間加水分解する。反応液に少量の水を加え、冷後生じた粗結晶を集め、十分水洗してアルカリを除いた後乾燥し、エタノールで再結晶すると葉状晶として m. p. 139~141°C のもの 3.2 g を得る。この際、着色して融点が高いときには、これをエーテルに溶かし、少量の活性炭を加えて脱色し、エーテルを去っただけでも融点は著しく上昇する。更にエタノールで再結すると m. p. 141~142°C となる。

コレスタノン-3 (IV)¹³⁾

コレスタノール 13 g をベンゼン 130 cc にとかし、これを重クロム酸ナトリウム 17 g, 氷醋酸 13 cc, 濃硫酸 23 cc, 水 75 cc の水冷混合液中にはげしくかきまぜながら滴下する。1 時間位で滴下終了後液温を 25~30°C に保って 8 時間かきまぜて酸化する。ベンゼン溶液部を分け、水、10 % 苛性カリ、水の順のに洗滌する。硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧で溶媒を去り、残ったシロップ状のものを熱アルコール 75 cc で再結晶すると針状晶を得る。水洗した後乾燥すると m. p. 128°~129.5°C のもの 9 g を得た。

A-ホモコレスタノン (V)

i Goldberg の方法¹⁾

Tiffaneau³⁾ の環拡張法を応用した Goldberg 等の合成法に従った。かくして得た A-ホモコレスタノンを生成物を混融用の標準品とした。

ii デアゾメタンによる方法

コレスタノン 3.86 g を無水エーテル 70 cc にとかし、ジアゾメタン 0.208 g を含むエーテル溶液 20 cc を加えて室温に放置したが、顕著な窒素ガスの発生を認めなかった。これにメタノール 40~50 cc に塩化リチウム 0.4 g をとкаしたものを加えると窒素ガスの発生を認めるようになる。反応液を 1 夜室温に放置すると結晶が生成するが、これを分離することなくそのまま水中にそゞぎ、エーテルで抽出する。エーテル抽出液を充分水洗してメタノールと塩化リチウムを除いた後硫酸ナトリウムで乾燥してエーテルを去るとシロップ状になるが、放置すると約 4 g の m. p. 73~79°C の白色ろう状に固化する。メタノール-エタノール混液で再結晶すると m. p. 81~82.5°C (78°C で半融), 3.5 g, 更に再結晶をくり返すと m. p. 84~85.5°C のもの 2.5 g を得る。

A-ホモコレスタノン-セミカルバゾン (VIII)

A-ホモコレスタノン 200 mg, セミカルバジッド塩酸塩 100 mg, 醋酸カリ 150 mg をエタノール 6 cc

と2時間還流煮沸するとセミカルバゾンの結晶が析出するから、これをこしとり十分水洗し乾燥すると m. p. 240~242°C (分解) のもの 160mg を得る。標準品のセミカルバゾンと混融するも融点降下を認めない。尚、上記A-ホモコレスタノン合成の際の濾液を集め、これを濃縮し、これにセミカルバジッド塩酸塩0.5g、醋酸カリ0.7gをエタノール30ccと2時間加熱し、1夜放置後水を加えて生ずる沈殿を集めて乾燥すると粗カルバゾン1.1gを得る。m. p. 233~241°C、これをメタノールでくり返して再結晶を行うと m. p. 239~242°C のもの 600mg を得る。

A-ホモコレスタノン-オキシム

A-ホモコレスタノン 77.2mg、ヒドロキシルアミン塩酸塩 20.8mg、醋酸ソーダ 53.3mg をエタノール 6cc と2時間煮沸する。反応終了後水を加えてオキシムを沈殿させ濾集する。充分水洗した後大体乾燥させ、エタノールで再結晶すると微針状晶として m. p. 196~198°C のもの約 60mg を得る。更に再結晶すると m. p. 197~200°C に上昇する。

セミカルバゾンよりA-ホモコレスタノンの再生

i 硫酸による加水分解

セミカルバゾン (m. p. 239~242°C) 600 mg をエタノール 85cc、硫酸 (10:15) 15cc と混じて湯浴上で1時間煮沸する。セミカルバゾンは加水分解が進行するにつれてとける。反応液を水中に投じエーテルで充分抽出する。抽出液は水洗後無水硫酸ナトリウムで乾燥しても白濁している。

これは未反応のセミカルバゾンであるから濾去し濃縮する。更に生ずるセミカルバゾンを去った後エーテルを除きメタノール-エタノールで再結晶すると鱗片晶として m. p. 75~81°C のものを得る。酸化アルミナ 25g を使用し、ベンゼンで溶出する。m. p. 78~84°C の部分 300 mg をエタノール-メタノールから再結晶すると 82~84°C になる。溶出溶媒にアルコールを加えてその濃度を増加させると未反応のセミカルバゾン m. p. 233~240°C 100 mg を回収する。

ii 塩酸による加水分解

セミカルバゾン 500 mg を 5% エタノール性塩酸と1時間湯浴上で煮沸還流した後、減圧で濃縮し水でうすめ、エーテルで充分再生ケトン抽出する。抽出液を水洗乾燥後エーテルを去れば約 350 mg の残渣を得る。これをエタノール又はアセトンで再結晶すると m. p. 84~86°C のケトンを得る。

要 約

ジアゾメタンによる環拡張法をコレスタノンに應用して、A-ホモコレスタノン (m. p. 84~85.5°C) の合成に成功し、その誘導体の合成によって Goldberg 等の得た A-ホモコレスタノンと同一のものであることを確認した。

文 献

- 1) M. W. Goldberg, H. Kirchensteiner, *Helv. Chim. Acta.*, 26, 288 (1943)
- 2) 小竹無二雄監修, 大有機化学 8巻, 脂環化合物 III p.p. 315~324.
- 3) M. Tiffeneau et al, *Compt rend.*, 205, 54 (1937)
- 4) M. W. Goldberg, R. Monnier, *Helv. Chim. Acta.*, 23, 840 (1940), *ibid.*, 23, 376 (1940)
- 5) L. Ruzicka, H. Gatzl, T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta.*, 22, 626 (1939)
- 6) M. W. Goldberg, J. Sice, H. Robert, Pl. A. Plattner, *Helv. Chim. Acta*, 30, 1441 (1947)
- 7) *Organic reaction*, 8, 364 (1954)
- 8) C. D. Gutsche, H. H. Peter, *J. Chem. Soc.*, 1955, 5972.
- 9) W. E. Doering, D. B. Denny, *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 4619 (1955)
- 10) A. Windaus, *Ber.*, 52, 170 (1919)
- 11) A. Windaus, C. Uibrig, *Ber.*, 47, 2384 (1914)

- 12) *Org. Syntheses, Coll. vol. 2*, 191.
- 13) *Org. Syntheses, Coll. vol. 1*, 139.

Summary

A ring enlargement of cyclic ketone with diazomethane was applied to the keto-steroid successfully. This is the new method of synthesis of A-homocholestanone which Goldberg previously prepared by catalytic reduction of the ketos-steroid cyanohydrins and the des-amination of aminoalcohol with HNO_2 to the required ring-homologous keto-steroid.

Reaction of cholestanone and diazomethane in ether in the presence of methanol and LiCl as a promotive agent at room temperature, followed by isolation and recrystallization from methanol-ethanol, gave A-homocholestanone, m. p. $84\sim 85.5^\circ\text{C}$; oxime, m. p. $197\sim 200^\circ\text{C}$, semicarbazone, m. p. $240\sim 242^\circ\text{C}$. The respective product was identified with the specimen prepared from cholestanone by the method of Goldberg.

(Laboratory of Nutrition Chemistry, Kochi Women's University, Kochi, Japan)